Aus dem Anatomischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Frick

Zur Wirkung von Clonidin auf die Gl. submandibularis der Ratte

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. med. dent. Christian Ernst Windhorst
aus Halle/Saale

1979

1980

Aus dem Anatomischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Frick

ur Wirkung von Clonidin auf die Gl. submandibularis der Ratte

Inaugural - Dissertation

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. med. dent. Christian Ernst Windhorst

aus Halle/Saale

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Frick
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Kraft
Dekan:	Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	31.1.1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535726_0053

Inhaltsverzeichnis

A.	Einleitung	S.1
B.	Material und Methode	S.2
C.	Ergebnisse	
	1. Körpergewicht der Tiere	S.5
	2. Volumen der Speicheldrüsen	S.5
	3. Morphologie der Gl. submandibularis bei der Ratte	S.6
	4. Morphologische Veränderungen der Gl. submandibularis nach Clonidinmedikation	S.9
	5. Trinkwasserverbrauch	S.10
	6. Relativer Volumenanteil der sekretorischen Endstücke und der sekretorischen Tubuli am Gesamtvolumen der Drüsen	S.11
D.	Diskussion	S.14
E.	Zusammenfassung	S.16
F.	Literaturverzeichnis	S.18
G.	Abbildungen	S.22

A. Einleitung:

In der ärztlichen Praxis ist 2-(2,6 Dichlorphenylamino) -2-imidazolin-hydrochlorid, im folgenden Clonidin genannt, ein viel verwendetes Antihypertonikum. Mundtrockenheit, Parotisschmerz und Müdigkeit treten bei diesem Präparat häufiger auf, als bei anderen Antihypertensiva. Manche Patienten empfinden die Mundtrockenheit als so störend, daß sie ständig kleine Mengen Flüssigkeit zu sich nehmen, nur um die Mundhöhle zu befeuchten.

GRABNER et al. (1966) berichten, daß Müdigkeit und Mundtrockenheit bei 30 % der Patienten spontan auftreten. BOCK et al. (1968) beobachten bei 10 % der mit Clonidin behandelten Patienten Parotisschmerzen. Dabei konnte BOCK (1968) mit Hilfe der von CURBY (1953) angegebenen Methode aus dem quantitativ aufgefangenen Speichel ersehen, daß es nach der Injektion von Clonidin zu einem prompten Abfall des Speichelzeitvolumens um 50 %, zu einer leichten Abnahme der Natrium- und einem deutlichen Anstieg der Kaliumkonzentrationen im Speichel kommt. Andere Antihypertensiva, wie z. B. α-Methyldopa, Reserpin oder Guanethidin zeigen diese Nebenwirkungen nicht oder nur sehr viel weniger (CHILLA 1975), wie sich auch in dem unveränderten Speichelzeitvolumen und der Na^+ und K^+ Konzentration nachweisen ließ.

Dieser akute Abfall des Speichelzeitvolumens als prompte Reaktion auf die Verabreichung von Clonidin stellt eine momentane Sekretionshemmung dar.
Bisher wurde vor allem die Gl. parotis auf Veränderungen unter Clonidinmedikation bei verschiedenen Tierspezies untersucht. Der Gl. submandibularis schenkte man wenig Aufmerksamkeit. Unsere Untersuchungen galten nun vornehmlich der Frage: wird durch eine Langzeitbehandlung mit Clonidin durch die Sekretionshemmung eine Veränderung des morphologischen Substrates bewirkt?

Dabei wollten wir im Einzelnen folgende Untersuchungen anstellen:

1. verändert sich das Gesamtgewicht und das Gesamtvolumen des Speicheldrüsenpaketes aus Gl. submandibularis und Gl. sublingualis und bilden sich evtl. auftretende Veränderungen wieder zurück;
2. sind irgendwelche morphologischen Veränderungen an den Drüsen zu erkennen;
3. führt die von Patienten geklagte Mundtrockenheit zu einem erhöhten Trinkwasserverbrauch bei den Versuchstieren;
   normalisiert sich der evtl. erhöhte Trinkwasserverbrauch wieder;
4. verändert sich der relative Volumenanteil der sekretorischen Endstücke bzw. der sekretorischen Tubuli am Gesamtvolumen der Gl. submandibularis; bilden sich evtl. auftretende Veränderungen nach Absetzen des Präparates wieder zurück?

B. Material und Methode:

1. Versuchsanordnung:

Wir verwendeten für unsere Untersuchungen zwanzig zwölf Monate alte weibliche Ratten vom Stamm Wistar, die wir auf drei Versuchsgruppen aufteilten. Die Tiere erhielten eine an Vitaminen, Eiweiß sowie Mineralien reiche Standardkost in Form von Presslingen und Trinkwasser ohne Begrenzung.

VERSUCHSGRUPPE A:

10 Tieren wurde Clonidin 3 Monate lang täglich in der Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht subcutan injiziert; die Tiere wurden dann sofort getötet und untersucht. (Zum Vergleich: bei einer mittleren

therapeutischen Tagesdosis von 3 x 0,3 mg, d. h. rund 1,0 mg, erhält ein 50 kg schwerer Patient 0,02 mg/kg/die.)

VERSUCHSGRUPPE B:

4 Tieren wurde das Medikament wie in Versuchsgruppe A verabreicht, anschließend wurde das Präparat für 3 Monate abgesetzt.

KONTROLLGRUPPE K:

6 Tiere dienten als Kontrollgruppe, ohne jegliche Medikation.

Die Verabreichung des Medikamentes erfolgte alle 24 Stunden s. c. in einer Dosis. Die Tiere wurden in Äthernarkose getötet, anschließend entnahmen wir rechts und links das Drüsenpaket, bestehend aus Gl. submandibularis und Gl. sublingualis. Dann bestimmten wir das Gesamtgewicht und das Gesamtvolumen jedes einzelnen Drüsenpaketes und fixierten es in Pikrinsäure. Nach 90-stündiger Lagerung in Pikrinsäure wurden Gesamtgewicht und Gesamtvolumen erneut bestimmt.
Nach Paraffineinbettung wurde jeder 10. Schnitt bei einer Schnittdicke von 5 µ mit Haematoxilin - Eosin gefärbt.

2. Berechnung:

Die Berechnungen der relativen Volumenanteile der sekretorischen Endstücke und sekretorischen Tubuli erfolgte mit dem Stichprobenmikroskop M 501 der Firma Wild nach einem mikrostereologischen Verfahren, das von WEIBEL und Mitarbeitern (1966) angegeben wurde, wobei pro Tier 220 Felder ausgezählt wurden. Dieses Verfahren beruht auf drei Grundprinzipien:

1. Grundprinzip:
Die prozentualen Flächenanteile zweier Komponenten (hier die sekretorischen Endstücke und das Restgewebe) in einem Schnitt durch einen Körper (hier die

Gl. submandibularis) sind dieselben, wie die Volumenanteile dieser Komponenten im ganzen Körper.
Voraussetzung: Die Verteilung der Komponenten muß unregelmäßig und zufällig sein, und der Ausschnitt muß genügend groß sein, um eine sichere Erfassung beider Komponenten zu erlauben.

2. Grundprinzip:
Die prozentualen Flächenanteile der Komponenten in einer Mehrzahl von Schnitten durch einen Körper sind dieselben, wie die Volumenanteile der Komponenten im ganzen Körper.
Voraussetzung: Die Schnitte müssen eine repräsentative Stichprobe aus dem ganzen Körper darstellen.
Die Bestimmung der Volumenanteile V ist damit reduziert worden auf die Bestimmung von Flächen F.

3. Grundprinzip:
Überziehen wir die Fläche F, die aus den beiden Komponenten zusammengesetzt ist, mit einem Punktnetz aus P Punkten und zählen die Anzahl der Punkte P_A, die auf die Komponente A fallen, dann wird der Anteil der Punkte $P_{P_A} = \frac{P_A}{P}$
der Komponente A gleich dem Flächenanteil $F_{F_A} = \frac{F_A}{F}$
der Komponente A an der Gesamtfläche.
Wurden dabei Schnitte durch einen Körper ausgezählt, gilt dann: $V_{V_A} = \frac{V_A}{V}$, wobei der Volumenanteil V_{V_A}
der Komponente A am Gesamtvolumen V des Körpers gleich dem Flächenanteil der Komponente A ist.
Dann ist: $V_{V_A} = F_{F_A} = P_{P_A} = \frac{P_A}{P}$.

C. Ergebnisse:

1. Körpergewicht der Tiere:
Tab. 1

	Mittelwert (g)	Standardabweichung
Kontrollgruppe	296,6	46,6
Gruppe A behandelt	248,6	37,7
Gruppe B wieder abgesetzt	278,7	8,9

Das Körpergewicht der Tiere nimmt im Verlauf des Versuchs ab und erreicht nur zögernd nach 3 Monaten des Absetzens den Wert, den die unbehandelten Tiere aufweisen.

2. Volumen der Speicheldrüsen:
Tab. 2

	Durchschnittsvolumen (cm^3)	Standardabweichung
Kontrollgruppe	0,227	0,042
Gruppe A	0,253	0,04
Gruppe B	0,218	0,067

Aus diesen Tabellen ist ersichtlich, daß im Verlaufe der Behandlung mit Clonidin zwar keine Gewichtszunahme der Tiere, wohl aber eine Volumenzunahme der Drüsen erfolgt. Nach Absetzen des Präparates nimmt das Drüsenvolumen ab und vermindert sich in den Größenordnungsbereich der Kontrolltiere.
Aus den Ergebnissen läßt sich folgern, daß sich das Volumen der Gll. submandibulares et sublinguales unter Clonidinbehandlung unabhängig vom Körpergewicht verändert, ja daß

es sogar trotz Gewichtsabnahme der Tiere zunimmt.

3. Morphologie der Gl. submandibularis bei der Ratte:

a) Makroskopische Anatomie:
Die Gl. submandibularis (mandibular gland, submaxillary gland) liegt als paariges Organ beiderseits der Mittellinie und reicht von der Höhe des Os hyoideum bis nahe an das Manubrium sterni. An den vorderen Polen der Gl. submandibularis liegen einige Lymphknoten. Die Gl. submandibularis und die Gl. sublingualis bilden einen Drüsenkomplex, der sich präparatorisch nur schwer trennen läßt. Arterien, Venen, Lymphgefäße, Nerven und Hauptausführungsgänge treten an einem nicht sehr deutlich ausgeprägten Hilus in die Gl. submandibularis ein, bzw. aus ihr aus. Zusätzliche Gefäße aus der Peripherie versorgen hauptsächlich das interlobuläre und kapsuläre Bindegewebe (TAKASHIMA et al. 1971). Die Gefäße begleiten die Ausführungsgänge, Streifenstücke, sekretorischen Tubuli und Schaltstücke bis zu den sekretorischen Endstücken, wo sie ein eigenes Kapillarbett bilden. Die Drüse wird durch sympathische und parasympathische Nerven versorgt, über deren genauen Verlauf jedoch die Diskussion noch nicht ganz abgeschlossen zu sein scheint, da sich die Stimulation der jeweiligen Nervenanteile mit Elektroden nur unter größten Schwierigkeiten durchführen läßt (YOSHIDA et al. 1967, CREED et al. 1969).

b) Mikroskopische Anatomie:
In den sekretorischen Endstücken (Adenomeren, Hauptstücke, Acini) wird der Hauptanteil des Speichels produziert, obwohl in der Gl. submandibularis der Ratte das speichelableitende System einen noch nicht vollständig geklärten Beitrag bei der Zusammensetzung des letzlich sezernierten Speichels leistet. Die Gl. submandibularis der Ratte hat nur seromucöse

sekretorische Endstücke; man zählt sie daher zu den homocrinen Speicheldrüsen.
Die sekretorischen Endstücke haben eine tubuloazinäre Form, d. h. daß die Längsachse zwei- bis dreimal so lang ist wie der Durchmesser.
Die einzelne Endstückzelle ist unterschiedlich gestaltet, jedoch überwiegt die annähernd kubische Form. Der Kern ist meist gering nach basal verlagert, die Nucleoli sind deutlich zu erkennen. Das Zytoplasma ist basophil, es sind zahlreiche kleine basophile Granula zu erkennen; die Zelle weist ein basales Ergastoplasma auf. Hier finden wir die Bildung eiweißreicher Speichelenzyme, insbesondere Amylase. Zwischen den Zellen kann man schmale interzelluläre Sekretkanälchen finden. Die einzelnen sekretorischen Endstücke werden von sternförmigen Myoepithelzellen umgeben. Der Versuch, von dieser recht summarischen Beschreibung zu einer präziseren, auf histochemischen Kriterien beruhende Einteilung zu kommen, ist bisher nicht gelungen (LEBLOND 1950, MUNGER1964, SHACKLEFORT und KLAPPER 1962).
Das speichelableitende System besteht aus Schaltstücken, sekretorischen Tubuli, Streifenstücken und Ausführungsgängen. Die sekretorischen Tubuli beeinflussen die Zusammensetzung des Speichels allerdings noch erheblich, beteiligen sich somit an der Speichelproduktion und dienen nicht nur der Ableitung.
Die Schaltstücke sind, soweit überhaupt vorhanden, unterschiedlich lang. Das Epithel ist kubisch oder abgeflacht und umschließt ein enges Lumen. Basal zeigen die Zellen eine dichte Streifung. Über die Funktion der Schaltstücke bei erwachsenen Ratten herrscht keine einheitliche Meinung. Einige Autoren (SCHNEYDER et al. 1972) schreiben ihnen resorptive Funktionen zu, andere wiederum schließen eine Sekretionsfunktion nicht aus (YOUNG und MARTIN 1971).
Sekretorische Tubuli (terminale Tubuli, granular ducts, terminal tubules, serous tubules, homochrome cells) sind modifizierte Streifenstücke, deren Zellen wenig

basale Streifung zeigen. Sie entwickeln sich aus den mucösen Acini ab dem 5. postpartalen Tag. Die endgültige Differenzierung erfolgt aber erst nach der Pubertät. Im apikalen Zytoplasma findet man zahlreiche stark eosinophile Sekretgranula, deren Funktion ungeklärt ist. Sie sind zwischen den Schaltstücken und Streifenstücken angeordnet (SEIFERT 1962). Ihre Morphologie und Biochemie ändert sich mit dem Geschlecht (sog. Sexualdimorphismus, der bei weißen Ratten am ausgeprägtesten ist GRAD und LEBLOND 1949). Dies bedeutet, daß bei weiblichen Tieren die sekretorischen Tubuli nur etwa 25 % des Drüsenvolumens betragen, bei männlichen dagegen 50 %. Das Epithel der männlichen Tiere ist hoch-zylindrisch und weist mehr eosinophile Granula auf als das der weiblichen Tiere. Nach Kastration atrophieren die sekretorischen Tubuli. Die meisten physiologischen Untersuchungen wurden an Mäusen durchgeführt, deren Gll. submandibulares jedoch denen von Ratten sehr ähnlich sind. Dabei wurde von verschiedenen Autoren nachgewiesen, daß die sekretorischen Endstücke multiple Funktionen zu haben scheinen.
Unspezifische Proteasen wurden von SHAFER et al. (1959) sowie RIEKKINEN et al. (1968) nachgewiesen; ein epidermal growth factor von COHEN et al. (1963); ein nerve growth factor von GOLDSTEIN et al. (1965); Amylasen von SMITH et al. (1971); Renin von GUTMAN et al. (1973); Kallikrein von ØRSTAVIK et al. (1975); verschiedene mesodermal growth factors von WEIMAR et al. (1975).
Die Streifenstücke sind stark verästelt und weisen ein zylindrisch-hochprismatischen Epithel mit einer deutlichen basalen Streifung auf. Die Zellkerne liegen zentral. In den Streifenstücken wurden ein starker Calciumgehalt, bei Sekretionsreiz eine Aufquellung der basalen Streifenzone sowie eine Abnahme PAS- positiver Granula gefunden. Nach RAUCH (1959) findet hier die Salz- und Wasserausscheidung, insbesondere die von Na^+ und Cl^- statt. Da eine histologische Ähnlichkeit mit den Tubuli contorti der Niere besteht, nimmt man auch die Rückresorption und

Ausscheidung von anderen Stoffen an (z. B. Magnesium und Calcium).
Die Ausführungsgänge bilden ein langes, verzweigtes System. Die Zellen sind zylindrisch-kubisch und haben eosinophiles Zytoplasma mit zentralen Kernen.
Das Zytoplasma zeigt keine Besonderheiten.

4. Morphologische Veränderungen der Gl. submandibularis nach Clonidinmedikation:

Im makroskopischen Bereich ließen sich keine Veränderungen nachweisen.
Lichtmikroskopisch ließen sich Veränderungen an den sekretorischen Endstücken, besonders deutlich an den sekretorischen Tubuli und in geringem Grade auch an den Streifenstücken nachweisen.
Die sekretorischen Endstücke zeigten eine verminderte basophile Granulation und eine dadurch bedingte geringere Anfärbbarkeit. Das Zytoplasma erscheint durch den Schwund des basalen Ergastoplasmas heller.
An den sekretorischen Tubuli fand sich bei allen behandelten Tieren eine Granulaverarmung, bei der überwiegenden Mehrzahl eine fast vollständige Entgranulierung. Die einzelnen Zellen erscheinen leer, der basal gelegene Kern wird blasig umgewandelt. (Abb. 1)
In den Streifenstücken ist die basale Streifung nur noch vereinzelt zu erkennen. Die basalen Zellbereiche erscheinen hyalin, sie sind homogen eosinophil. (Abb. 1)
Die Veränderungen sind gleichmäßig über die ganze Drüse verteilt. Nur bei 2 Tieren war keine so ausgeprägte Entgranulierung eingetreten, wobei die einzelnen Zellen der sekretorischen Tubuli unterschiedlich starke Granulation aufwiesen (siehe Abb. 2). Alle übrigen Tiere der Gruppe A zeigten mehr oder weniger vollständige Entgranulierung. (Abb. 1)
Diese Entgranulierung war auch 3 Monate nach Absetzen des Präparates noch nicht wieder aufgehoben (Gruppe B, Abb. 3).

Ebenso auffällig ist die Aufhebung der basalen Streifung der Streifenstücke. Deutlich ist auf Abb. 1 die homogene eosinophile Färbung ohne die charakteristische basale Streifung zu erkennen. Auch hier bilden sich die Veränderungen nach 3 Monaten ohne Clonidinmedikation nicht vollständig zurück. Pathologische Veränderungen im Sinne einer Sialoadenitis oder Acinusnekrose fanden wir nicht.

5. Trinkwasserverbrauch:

Der Trinkwasserverbrauch wurde alle 24 Stunden bestimmt. Aus den gemessenen Werten wurde der Mittelwert für jede Versuchsgruppe errechnet.

Tab. 3 Trinkwasserverbrauch pro Tier und Tag

	ml/24 Std.
Kontrollgruppe	26,4
Gruppe A während des Versuchs	30,75
Gruppe B während des Versuchs	30,5
Gruppe B, 8 Wochen nach Versuchsende	25,0

Der Trinkwasserverbrauch lag bei den Versuchsgruppen A und B im Mittel um 16,47 % höher als bei der Kontrollgruppe.
Nach Absetzen des Medikaments bei Versuchsgruppe B glich sich der Trinkwasserverbrauch innerhalb von 2 Tagen dem der Kontrollgruppe an.

6. Relativer Volumenanteil der sekretorischen Endstücke und sekretorischen Tubuli am Gesamtvolumen der Drüsen:

Tab. 4

Die Bestimmung der relativen Volumenanteile erfolgte nach einem mikrostereologischen Verfahren, das in Kapitel B 2. beschrieben wurde.

Tab. 4 a

Prozentualer Volumenanteil der sekretorischen Endstücke am Gesamtvolumen der Gl. submandibularis.

Nummer des Versuchstiers	rechte Drüse	linke Drüse	beide Drüsen	Maßzahlen für beide Drüsen
Kontrollgruppe				
1	63,00	65,80	128,80	Mittelwert:
2	59,57	60,09	119,66	X = 61,48
3	62,83	61,88	124,71	Standardabweichung:
4	60,37	60,50	120,87	S = 1,7
5	61,94	60,67	122,61	
6	59,57	61,38	120,95	
Versuchsgruppe A				
7	65,35	62,88	128,23	Mittelwert:
8	66,10	61,86	127,96	X = 61,76
9	66,60	66,77	133,37	Standardabweichung:
10	58,33	58,66	116,99	S = 2,77
11	56,23	59,74	115,97	
12	61,71	63,01	124,72	
13	61,95	61,58	123,53	
14	61,49	62,42	123,91	
15	61,68	61,55	123,23	
16	58,90	58,64	117,54	
Versuchsgruppe B				
17	61,95	61,99	123,94	Mittelwert:
18	64,46	62,94	127,40	X = 62,04
19	60,91	60,58	121,49	Standardabweichung:
20	61,47	62,01	123,48	S = 1,23

Tab. 4 b

Prozentualer Volumenanteil der sekretorischen Tubuli am Gesamtvolumen der Gl. submandibularis.

Nummer des Versuchstiers	rechte Drüse	linke Drüse	beide Drüsen	Maßzahlen für beide Drüsen
Kontrollgruppe				
1	19,20	17,50	36,70	Mittelwert:
2	22,64	22,84	45,48	X = 21,37
3	19,76	20,75	40,51	Standardabweichung:
4	22,81	23,36	46,17	S = 1,78
5	21,08	21,67	42,75	
6	23,81	20,91	44,72	
Versuchsgruppe A				
7	13,01	15,95	28,96	Mittelwert:
8	13,38	18,79	32,17	X = 19,34
9	17,38	14,97	32,35	Standardabweichung:
10	22,35	23,90	46,25	S = 3,28
11	26,71	23,44	50,15	
12	19,52	19,11	38,63	
13	18,70	19,72	38,42	
14	19,80	19,35	39,15	
15	19,63	19,29	38,92	
16	19,87	20,97	40,84	
Versuchsgruppe B				
17	20,95	22,95	43,90	Mittelwert:
18	18,51	20,22	38,73	X = 20,68
19	21,36	21,49	42,85	Standardabweichung:
20	20,39	20,54	40,93	S = 0,9899

In Tabelle 4 ist der prozentuale Anteil der sekretorischen Endstücke bzw. der sekretorischen Tubuli am Gesamtvolumen der Gl. submandibularis angegeben.
Sowohl für die sekretorischen Endstücke, als auch für die sekretorischen Tubuli ist der auf das Gesamtvolumen der Drüse bezogene prozentuale Anteil der drei untersuchten Gruppen (Gruppe K, A, B) nahezu gleich.

Die Differenz der Mittelwerte beim Vergleich der Gruppen A : K, A : B und B : K liegt weder für die sekretorischen Endstücke, noch für die sekretorischen Tubuli außerhalb

des Zufallsbereichs (Prüfung der Nullhypothese nach WEIR, siehe SACHS 1968).
Bei der von uns gewählten Versuchsanordnung hat die Medikation von Clonidin in der angegebenen Dosierung bei der Ratte somit keine morphometrisch faßbaren Größenveränderungen der sekretorischen Endstücke und sekretorischen Tubuli bewirkt.
Ob die menschliche Speicheldrüse hinsichtlich der prozentualen Anteile von sekretorischen Endstücken und sekretorischen Tubuli ähnlich unbeeinflußt bleibt, läßt sich aus diesen Befunden allerdings nicht beweisen.

Das durchschnittliche Volumen beider Drüsenpakete nimmt unter Clonidin um 0,026 ml zu. Auch diese Mittelwertsdifferenz zwischen den Gruppen K und A liegt noch im Zufallsbereich.
Überzufällig (auf dem 5 %-Niveau) ist dagegen der Mittelwertsunterschied der Volumina beider Drüsenpakete zwischen den Gruppen A und B. Möglicherweise kommt es somit bei Clonidingabe zu einer, bei der von uns gewählten Dosierung und Versuchsdauer, statistisch nicht zu sichernden Volumenzunahme (vermehrte Wasseraufnahme? Speichelstau?), die sich sowohl bei den sekretorischen Endstücken, als auch bei den sekretorischen Tubuli in gleichem Maße auswirkt. Nach Absetzen des Medikamentes vermindert sich das Volumen wieder, bei den von uns untersuchten vier Versuchstieren sogar unter den Wert der Kontrolltiere, wenngleich sich nur die Abnahme gegenüber den Tieren der Gruppe A eindeutig sichern läßt.

2. Diskussion:

Zur Pharmakologie des Clonidins:

Clonidin ist ein weißes, kristallines, geruchloses Pulver von bitterem Geschmack. Es ist in Wasser und Alkohol gut löslich, in Äther und Chloroform praktisch unlöslich. Es führt über die Beeinflussung zentraler Kreislaufzentren in der Medulla oblongata zur Hemmung des peripheren Widerstandes, welches eine Blutdrucksenkung zur Folge hat, und zur Bradykardie, welches eine Abnahme des Herzminutenvolumens bewirkt. Neben der zentralen Hemmung kardiovaskulärer Zentren wurden auch periphere Kreislaufwirkungen nachgewiesen, die aber eine untergeordnete Bedeutung für das Zustandekommen der Blutdrucksenkung haben.
Häufig beschriebene Nebenwirkungen sind:
Sedierung, Verminderung des Tagesmittelvolumens und der Azidität, Hemmung der Speichel- und Schweißsekretion. Nach CNSSTI et al. (1971) tritt bei 24 % der behandelten Männer Impotenz auf, jedoch scheint die Diskussion darüber noch nicht ganz abgeschlossen zu sein.
Selten beschriebene Nebenwirkungen sind:
Orthostatische Symptome, allergische Exantheme, Gesichtsblässe, Raynaudsche Phänomene, Obstipation, Schlafstörungen, Halluzinationen bei Epileptikern, neue Schübe depressiver Verstimmungen, Gynäkomastie.
Kontraindikationen sind derzeit nicht bekannt.
Die Dosierung beim Menschen erfolgt individuell je nach Beeinflußbarkeit von 3 x 0,075 mg bis zu einer Tagesdosis von 1,8 mg und darüber.

Die Ratte ist für pharmakokinetische Studien von Clonidin besonders geeignet, da sie hinsichtlich des Metabolismus dem Menschen am ähnlichsten ist (Werkinformation, Boehringer 1976); so wird bei Ratte und Mensch oral appliziertes Clonidin in 24 Std. zu 40 %

über die Niere ausgeschieden. Der Hauptmetabolit p-hydroxy-Clonidin passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht und ist somit pharmakologisch inaktiv.
Außerdem zeigt gerade die weibliche weiße Ratte am ehesten Veränderungen der Gl. submandibularis, wie schon SEIFERT (1960) beschrieb.
Dennoch ist die Wahl unserer Versuchstiere nicht ganz unproblematisch, da der Gl. submandibularis der Ratte (und insbesondere der der Maus, deren Gl. submandibularis der der Ratte weitgehend ähnelt), vielfältige Funktionen zugeschrieben werden, was beim Menschen nicht der Fall ist. Die Untersuchungsergebnisse sind daher nur mit größter Vorsicht auf den Menschen übertragbar.
Die von uns beobachtete und bisher nicht beschriebene Gewichtsabnahme der Versuchstiere unter Clonidinbehandlung führen wir auf einen gewissen Wasserverlust zurück.
ADDIS et al. (1970), sowie KOTZAUREK et al. (1970) fanden allerdings ein unverändertes Körpergewicht beim Menschen, wobei die renale Elekrolytausscheidung kurzfristig vermindert ist.
Nach Angaben von BOCK und Mitarbeitern (1968) hemmt Clonidin die Na^+-Sekretion im Speichel. Als Ort der Na^+- und Cl^--Sekretion werden die Streifenstücke angesehen. Bei Sekretionsreiz schwillt die basale Streifenzone der Zellen an. Die Hemmung der Na^+-Sekretion steht im Einklang mit der von uns beobachteten Hyalinisierung der basalen Streifenzone. SEIFERT (1960) berichtet von einem Verlust der basalen Streifung bei Wasserverlust der Tiere. Mit einer verminderten Na^+-Sekretion geht die Abnahme des Speichelzeitvolumens einher.
Diese Abnahme des Speichelzeitvolumens ruft wahrscheinlich den beschriebenen Parotisschmerz sowie die Mundtrockenheit (BOCK et al. 1968) durch gewisse "Speichelstauung" hervor.
Es wäre nun zu überlegen, ob der akut auftretende Sekretionsschmerz durch eine plötzliche starke Speichelausschwemmung hervorgerufen wird, die dann über Nerven-

bahnen gesteuert werden müßte, die nicht zentral, sondern peripher geschaltet sind, und somit dem Einfluß von Clonidin nicht unterliegen. Für diese Annahme spricht die von BOCK (1968) gefundene Tatsache, daß das Aufrechterhalten eines ständigen leichten Sekretionsreizes, zum Beispiel durch Kauen von Kaugummi, die Schmerzen mindern oder gar verhindern kann.
Eine andere Möglichkeit wäre die Verlegung der Ausführungsgänge mit eingedicktem Speichel (BOCK et al. 1968), was dann bei einem Sekretionsreiz zu einer schmerzhaften Kapselspannung führen würde, die allmählich nachläßt. Für diese Annahme spricht insbesondere, daß der Schmerz am stärksten zu Beginn der Mahlzeit auftritt und dann allmählich verschwindet. Untersuchungen über die Zusammensetzung dieses eingedickten Speichels in den Ausführungsgängen liegen jedoch unseres Wissens nicht vor.
Bei der Ratte bewirkte die Clonidinmedikation eine geringfügige, statistisch jedoch nicht signifikante Zunahme des Drüsenvolumens. Drei Monate nach Absetzen des Medikaments lagen der Mittelwert des Volumens des Drüsenpakets allerdings wieder im Größenbereich des Drüsenvolumens der Kontrolltiere. Der prozentuale Anteil der sekretorischen Endstücke und der sekretorischen Tubuli hatte sich nicht nachweisbar verändert.
Der erhöhte Trinkwasserverbrauch der Versuchstiere unter Clonidinmedikation spricht dafür, daß auch Ratten Mundtrockenheit empfinden.

Zusammenfassung:

Es wurden die Wirkungen von 3-monatiger Clonidinmedikation auf die Gll. submandibulares an 10 gleichaltrigen weiblichen Ratten untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß Clonidin in einer Dosierung von 0,1 mg/kg/die zu einer Minderung des Körpergewichtes der Tiere, zu einer Vermehrung des Drüsenvolumens und zu einem erhöhten Trinkwasserverbrauchs der Tiere führt.

Veränderungen des prozentualen Anteils der sekretorischen Endstücke und der sekretorischen Tubuli am Gesamtvolumen waren morphometrisch nicht faßbar.
Lichtmikroskopisch tritt in den sekretorischen Endstücken eine Verminderung des basalen Ergastoplasmas sowie der basophilen Granula ein. Die sekretorischen Tubuli verlieren fast vollständig ihre auffälligen, eosinophilen Granula und zeigen hydropische Zellen. Die Streifenstücke verlieren die basale Steifung der Zellen. Die Ursachen der Veränderungen werden diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ADDIS, G. I.; Mac DOUGALL, A. I.

A Clinical Trial of St 155 (Catapres)
in Catapres in Hypertension
Ed.: M. E. Conolly, London: Butterworth 1970 S. 145

2. BOCK, K. D.

Vermeidbare und unvermeidbare Komplikationen der Langzeittherapie mit Antihypertonika
Therapiewoche 18 (1968) S. 1102

3. BOCK, K. D.; MERGUET, P.; MURATA, T.; HEIMSOTH, V.

Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen von Dichlorphenylaminoimidazolin
In: Hochdrucktherapie, Hrsg.: Heilmeyer - Holtmeier - Pfeiffer, Stuttgart, Thieme 1968 S. 28 - 38

4. CATAPRESAN

Boehringer Ingelheim
Eine Informationsschrift (1976)

5. CHILLA, R.; AROLD, R.; FLUCKE, K.-H.; ARGLEBE, CH.

The effect of clonidine treatment on salivary glands of the rat
Arch. Oto-Rhino-Laryng. 209 (1975) S. 47

6. COHEN, S.; ELLIOTT, G. A.

The stimulation of epidermal keratinization by a protein isolated from the submaxillary gland of the mouse
J. invest. Derm. 40 (1963) S. 1

7. CREED, K. E.; WILSON, J. A. F.

The latency of response of secretory acinar cells to nerve stimulation in the submandibular gland of the cat
Ans. J. exp. Biol. med. Sci. 47 (1969) S. 135

8. CURBY, W. A.

Device for Collection of human parotid saliva
J. Lab. Clin. med. 41 (1953) S. 493

9. GOLDSTEIN, M. N.; BURDMAN, J. A.

Studies of the nerve growth factor in the submandibular glands of female mice treated with testosterone
Anat. Rec. 151 (1965) S. 199

10. GRABNER, G.; MICHALEK, P.; POKOTNY, D.; VORMITTAG, E.

Klinische und experimentelle Untersuchungen mit der neuen blutdrucksenkenden Substanz 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin HCl
Arzneimittel-Forsch. 16 (1966) S. 1174

11. GRAD, B.; LEBLOND, C. P.

The necessity of testis and thyroid hormones for the maintenance of the serous tubules of the submaxillary gland in the male rat
Endocrinology 45 (1949) S. 250

12. GUTMAN, Y.; LEVY, M.; SHORR, J.

Renin-like activity of the rat submaxillary gland: charakterization and the effect of several drugs and stimuli
Brit. J. Pharmacol. 47 (1973) S. 59

13. KOTZAUREK, R.; SCHMIDT, P.; WIDHOLM, F.

Klinische Erfahrungen mit 2-(2,6-Dichlorpheylamino)--2-imidazolinhydrochlorid bei der Behandlung der renalen Hypertension
Wien. klin. Wschr. 82 (1970) S. 805

14. LEBLOND, C. P.

Distribution of periodic acid-reactive carbohydrates in the adult rat
Amer. J. Anat. 86 (1950) S. 1

15. MUNGER, B. L.

Histochemical studies on seromucous- and mucous- secreting cells of human salivary glands
Amer. J. Anat. 115 (1964) S. 411

16. ØRSTAVIK, T. B.; BRANDTZAEG, P.; HUSTAD, K.; HALVORSEN, K. M.

Cellular localization of Kallikreins in rat submandibular and sublingual salivary gland.
Immunofluorescence tracing related to histological characteristics
Acta. histochem. (Jena) 54 (1975) S. 183

17. ONESTI et al. (1971)

zitiert nach
Tägliche Praxis
Clonidin und andere Medikamente, die Störungen der Sexualfunktion verursachen
(Eine Zusammenfassung)
Tägliche Praxis 20 (1979) S. 161

18. RAUCH, S.

Die Speicheldrüsen des Menschen
G. Thieme, Stuttgart (1959)

19. RIEKKINEN, P. J.; NIEME, M.

Androgen-dependent salivary gland protease in the rat
Endocrinology 83 (1968) S. 1224

20. SCHNEYER, L. H.; YOUNG, J. A.; SCHNEYER, C. A.

Saliva secretion of elecrolytes
Physiol. Rev. 52 (1972) S. 720

21. SEIFERT, G.

Über Spontanveränderungen der großen Kopfspeicheldrüsen bei Laboratoriumstieren
Beitr. path. Anat. 123 (1960) S. 299

22. SEIFERT, G.

Experimentelle Speicheldrüsenvergrößerungen nach Einwirkung von Noradrenalin
Beitr. zur path. Anat. 126 (1962) S. 321

23. SHACKLEFORD, J. M.; KLAPPER, C. E.

Structure and carbohydrate histochemistry of mammalian salivary glands
Amer. J. Anat. 111 (1962) S. 25

24. SHAFER, W. G.; CLARK, P. G.; MUHLER, J. C.

Salivary gland function in the rat
III. Protease and arginase activity of submaxillary gland on whole saliva
J. dent. Res. 38 (1959) S. 121

25. SMITH, R. J.; FROMMER, J.; SCHIFF, R.

Localization and onset of anylase activity in mouse salivary glands determined by a substrate film method.
J. Histochem. Cytochem. 19 (1971) S. 310

26. TAKASHIMA, T.; TOKIOKA, T.; MIZUTANI, M.

Blood supply of the submandibular gland of rat by plastic injection
Okajimas Folia anat. jap. 48 (1971) S. 213

27. WEIBEL, E. R. et al.

Practical Stereological Methods for Morphometric Cytology
Journal of Cell Biology 30 (1966) S. 23

28. WEIMAR, V. L.; HARAGUCHI, K. H.

A potent new mesodermal growth factor from mouse submaxillary gland. A quantitative, comparative study with previously described submaxillary gland growth factors.
Physiol. chem. Phys. 7 (1975) S. 7

29. WEIR, zitiert nach SACHS

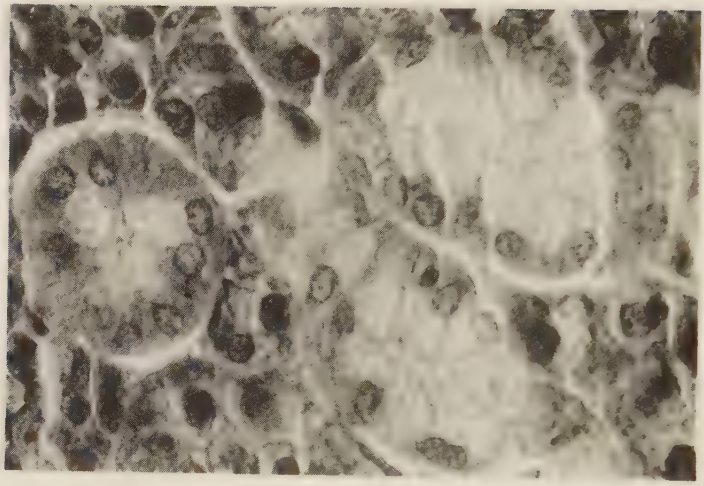
Statistische Auswertmethoden
Springer Verlag (1968)

30. YOSHIDA, Y.; SPRECHER, R. L.; SCHNEYDER, C. A.; SCHNEYDER, L. H.

Role of ß-receptors in sympathetic regulation of electrolytes in rat submaxillary saliva
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 126 (1967) S. 912

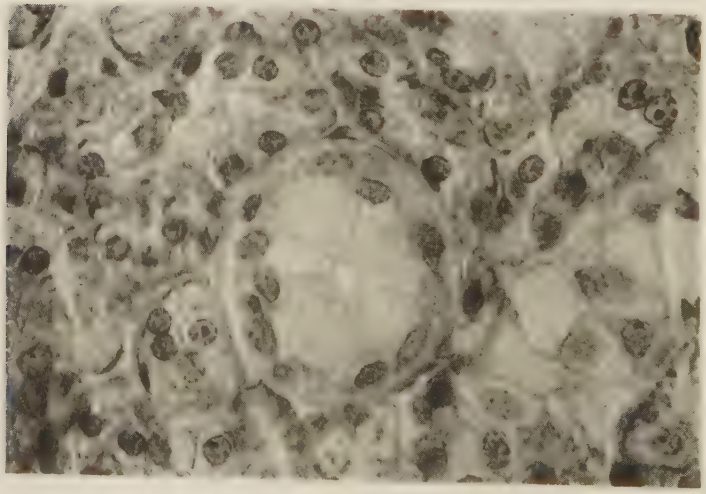
31. YOUNG, J. A.; MARTIN, C. J.

The effect of a sympatho- and a parasympathomimetic drug on the electrolyte concentrations of primary and final saliva of the rat submaxillary gland
Pflügers Arch. 327 (1971) S. 285



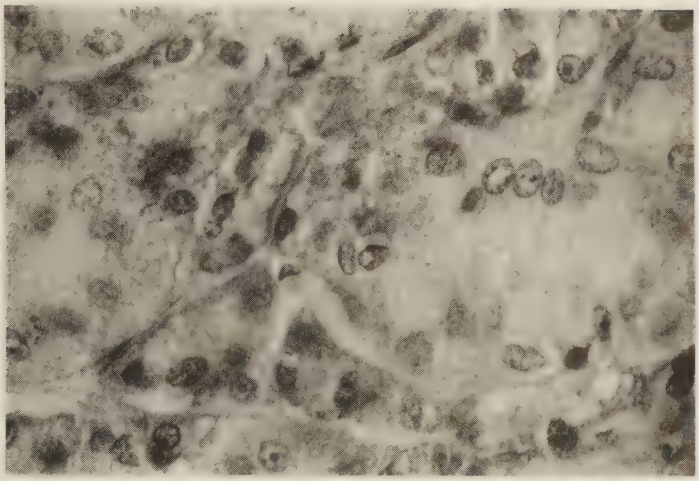
Vergrößerung: ca. 620-fach

Abb.1 : Versuchsgruppe A
Granulaverminderung in den sekretorischen Endstücken und sekretorischen Tubuli.
Hyaline Umwandlung der basalen Streifung der Streifenstücke.



Vergrößerung: ca. 620-fach

Abb.2 : Versuchsgruppe A
Teilweise Entgranulierung eines sekretorischen Tubulus.



Vergrößerung: ca. 620-fach

Abb.3 : Versuchsgruppe B
Die Granulaverarmung ist noch vorhanden.
Die basale Streifung der Streifenstücke
ist undeutlich.

Lebenslauf

Name:	Dr.med.dent. Christian Ernst Windhorst
Geburtstag:	27.5.1945
Geburtsort:	Halle/Saale
Eltern:	Ernst Windhorst, geb.28.9.1909 in Kleinendorf
	Elsbeth Windhorst (geb. Deutz), geb.am 16.10.1917 in Königsberg
Schulbesuch:	Volksschule 1951 - 1956
	Gymnasium 1956 - 1960
Zahntechniker-lehre:	Labor Monse 1960 - 1964
Gesellen-prüfung:	1964
Abendgymnasium:	1963 - 1967
Abitur:	1967 in München
Staatsexamen Zahnheilkunde:	1972 Universität München
Promotion Dr. med. dent :	1972 Universität München
Staatsexamen Medizin:	1977 Universität München

Seit 1972 bin ich mit Frau Dr. med. Christiane Windhorst (geb. Seibel) verheiratet.

Herrn Prof. Dr. med. H. Frick danke ich für die großzügige Arbeitsmöglichkeit an seinem Institut und die vielen Stunden Freizeit, die er der Fertigstellung dieser Arbeit geopfert hat.
Herrn Dr. med. P. Valeske bin ich für die selbst lose Unterstützung bei der gesamten Versuchsdurchführung zu großem Dank verpflichtet.
Fräulein Maier danke ich für die Herstellung der histologischen Schnitte und Hilfe bei den Tierversuchen.
Auch meiner Ehefrau Christiane bin ich für manch wichtige Anregung und Kritik dankbar.
Die Firma Boehringer / Ingelheim stellte uns freundlicherweise das zu untersuchende Medikament Catapresan® und mehrere Literaturstellen zur Verfügung.